

KARCINOM Z MERKELOVÝCH BUNĚK – IMUNOHISTOLOGICKÁ STUDIE V SOBORU 11 PACIENTŮ

Jirásek T.¹, Matěj R.^{1,2}, Pock L.³, Knotková I.¹, Mandys V.¹

¹Ústav patologie 3. LF UK a FNKV, Praha

²Oddělení patologie a molekulární medicíny, FTNSP, Praha

³Dermatohistopatologická laboratoř, Praha

Souhrn

Cílem práce bylo v souboru jedenácti karcinomů z Merkelových buněk ověřit imunohistologický profil známých a v běžné praxi rutinně užívaných diferenciálních znaků a v těchto nádorech charakterizovat expresi dvou markerů časných fází neuronální diferenciace, reelinu a β -tubulinu třídy III, které dosud nebyly v karcinomech z Merkelových buněk studovány. Ve všech sledovaných nádorech jsme zjistili příznačnou „čepičkovitou“ pozitivitu cytokeratinu 20, negativitu cytokeratinu 7 a tyroidálního transkripčního faktoru 1 (TTF-1) a známky neuroendokrinní diferenciace detekované pomocí protilátek proti neuron specifické enoláze (NSE) a chromograninu A (CgA). Zajímavým zjištěním byla vysoká četnost fokální perinukleární positivity cytokeratinů v nádorových buňkách při použití protilátky MNF116, a to i ve dvou případech lokálních recidiv jednoho z vyšetřených nádorů, kde nádorové buňky v recidivujících ložiscích ztratily charakteristickou expresi cytokeratinu 20. Námi studované karcinomy z Merkelových buněk vykazovaly ve většině případů (91%) pozitivitu β -tubulinu třídy III při použití protilátky TU-20, zatímco detekce tohoto antigenu pomocí protilátky TuJ-1 byla překvapivě ve všech studovaných nádorech negativní. Průkaz reelinu byl ve všech případech karcinomu z Merkelových buněk v našem souboru negativní, s výjimkou jednoho nádoru, který vykazoval slabou cytoplazmatickou pozitivitu v menší části nádorových buněk.

Klíčová slova: karcinom z Merkelových buněk – β -tubulin třídy III – TU-20 – TuJ-1 – reelin

Summary

Merkel Cell Carcinoma – Immunohistochemical Study in a Group of 11 Patients

The aim of our work was to confirm an immunohistochemical profile of routine markers of epithelial and neuroendocrine differentiation in eleven cases of Merkel cell carcinoma, as well as to study the expression of two markers of early phases of neuronal differentiation, namely reelin and class III β -tubulin, markers which have not yet been studied in Merkel cell carcinomas. In all the investigated tumours the characteristic “dot-like” pattern of cytokeratin 20 immunoreaction, as well as negative immunostaining for cytokeratin 7 and thyroid transcription factor 1 (TTF-1) were disclosed; all the tumours showed neuroendocrine differentiation, expressing either neuron specific enolase (NSE) or chromogranin A (CgA), or both. An interesting finding was observed when the anti-cytokeratin monoclonal antibody MNF 116 was used. The characteristic “dot-like” pattern was detected in high proportion of tumours, including two samples of local recurrence of one of the carcinomas, where neoplastic cells have lost the expression of cytokeratin 20. The majority (91%) of Merkel cell carcinomas included in our group showed positive immunodetection of class III β -tubulin when TU-20 antibody was used, while TuJ-1 immunostaining was surprisingly negative in all the investigated tumours. Detection of reelin was negative in almost all the studied Merkel cell carcinomas except for cases, where neoplastic cells revealed weak focal immunostaining in a minor portion of neoplastic cells.

Key words: Merkel cell carcinoma – class III β -tubulin – Tu-20 – TuJ-1 – reelin

Čes.-slov. Patol., 45, 2009, No. 1, p. 9–13

Karcinom z Merkelových buněk je relativně vzácný primární kožní maligní novotvar. Klinicky se obvykle manifestuje jako nodulární, někdy na povrchu exulcerovaná afekce červenofialové barvy, která postihuje oblasti kůže exponované slunečnímu záření, nejčastěji obličej a končetiny (18, 19). Nádor je charakteristický pro dospělý věk, nicméně jeho výskyt byl popsán i v dětském věku (22). Častěji se vyskytuje u mužů, většina lézí měří méně než 2 cm v průměru (13). Z pohledu běžné histopatologické praxe je tato afekce řazena do spektra kožních nádorů z malých modrých buněk (1, 20). Nádor je tvořen menšími, fenotypicky primitivními, poměrně uniformními buňkami, které mají relativně chudou cytoplazmu (obr. 1A). Jádra nádorových buněk jsou okrouhlá, měchýřkovitá, s jemnou chromatinovou kresbou a četnými nukleoly (4) (obr. 1B). Příznačná je vysoká mitotická aktivita nádorových buněk, zastížená mohou být i mitózy atypické. Nádor obvykle vytváří větší solidní ložiska vykazující charakteristický infiltrativní růst difuzního typu, méně často lze zastihnout tvorbu formací trabekulárních (25).

Beta tubulin třídy III je protein o molekulové hmotnosti 50 kD, kódovaný genem lokalizovaným na dlouhém raménku 16. chromozomu. Jako člen tubulinové „rodiny“ se podílí na tvorbě mikrotubulů. V současné době je pokládán za jeden z markerů časných fází neuronální diferenciace, a to jak za vývojových podmínek (3, 10, 14), tak i ve tkáni nádorové (12). Reelin je extracelulární glykoprotein o molekulové hmotnosti 420 kD, kódovaný genem RELN, lokalizovaným na sedmém chromozomu; uplatňuje se jako klíčový regulátor migrace neuronů při vývoji mozkové tkáně (5). Kromě zásadního vlivu ve vývoji CNS byla exprese reelinu zjištěna v celé řadě tkání mimo CNS (periferní nervový systém, játra, ledviny, pohlavní orgány, Langerhansovy ostrůvky a další), což svědčí pro širší spektrum biologických funkcí tohoto proteinu. Nověji byla popsána úloha změny exprese genu RELN v inhibici migrace buněk pankreatických nádorů (21). Zvýšená produkce reelinu byla zjištěna v nádorových buňkách karcinomu jícnu (24) a u karcinomu prostaty korelovala s nižší diferenciací a agresivitou nádoru (17).